

# Horloges circadiennes et métabolisme chez les rongeurs

Etienne Challet

Équipe « Régulation des horloges circadiennes », Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, CNRS UPR3212, Université de Strasbourg, 5 rue Blaise Pascal, 67000 Strasbourg, France

Auteur correspondant : Etienne Challet, [challet@inci-cnrs.unistra.fr](mailto:challet@inci-cnrs.unistra.fr)

Reçu le 11 décembre 2014

**Résumé** – La rythmicité circadienne est une composante importante des processus physiologiques qui leur confère une organisation temporelle sur 24 h et un ajustement aux variations cycliques de l'environnement. Les rythmes circadiens sont contrôlés par un réseau d'horloges endogènes, comprenant l'horloge principale dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus et de nombreuses horloges secondaires dans le cerveau et les tissus périphériques. Tous les aspects du métabolisme énergétique, de la prise alimentaire aux voies de signalisation intracellulaire, sont fortement influencés par la rythmicité circadienne. De plus, l'horaire des repas est un synchroniseur (donneur de temps) efficace pour mettre à l'heure les horloges périphériques, alors que l'horloge suprachiasmatique est synchronisée par la lumière ambiante. Dans certaines conditions nutritionnelles (régimes hypo- ou hypercaloriques), des facteurs métaboliques restent à identifier modulent le fonctionnement de l'horloge suprachiasmatique. Les modèles animaux d'obésité et de diabète montrent des altérations circadiennes. Inversement, lorsque la rythmicité circadienne est perturbée, soit à cause d'horloges circadiennes génétiquement défectueuses, soit à cause d'une désynchronisation circadienne (exposition chronique à la lumière ou repas répétés à des heures inhabituelles du cycle), les métabolismes des lipides et du glucose sont dérégulés. L'impact métabolique de la désynchronisation circadienne justifie le développement de stratégies préventives ou thérapeutiques qui pourraient s'appuyer, entre autres, sur des interventions diététiques basées sur l'horaire des repas et leur composition.

**Mots clés** : Rythmes circadiens / gènes d'horloge / horaire des repas / obésité / diabète

**Abstract** – Circadian clocks and energy metabolism in rodents.

Circadian rhythmicity is an important component of physiological processes which provides them with a 24-hour temporal organization and adjustment to cyclical changes in the environment. Circadian rhythms are controlled by a network of endogenous clocks, comprising the main clock in the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus and many secondary clocks in the brain and peripheral tissues. All aspects of energy metabolism, from food intake to intracellular signaling pathways, are strongly influenced by circadian rhythmicity. In turn, meal timing is an efficient synchronizer (time-giver) to set the phase of the peripheral clocks, while the suprachiasmatic clock is synchronized by ambient light. In certain nutritional conditions (*i.e.*, low- or high-calory diets), metabolic factors remaining to be identified modulate the functioning of the suprachiasmatic clock. Animal models of obesity and diabetes show circadian alterations. Conversely, when circadian rhythmicity is disturbed, either due to genetically defective circadian clocks, or to circadian desynchronization (chronic light exposure or repeated meals at odd times of the cycle), lipid and glucose metabolism is deregulated. The metabolic impact of circadian desynchronization justifies the development of preventive or therapeutic strategies that could rely, among others, on dietary interventions combining timed meals and specific composition.

**Key words**: Circadian rhythms / clock genes / meal time / obesity / diabetes

## Introduction

Le système circadien est un réseau multi-oscillant formé d'une horloge principale dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus et de nombreuses horloges secondaires situées dans d'autres parties du cerveau et dans les tissus périphériques. La synchronisation interne, c'est-à-dire le couplage des horloges périphériques par l'horloge suprachiasmatique, implique des voies nerveuses et hormonales. L'ajustement du temps circadien (interne) aux variations temporelles de l'environnement définit la synchronisation externe (Dibner *et al.*, 2010; Golombek & Rosenstein, 2010). Parmi les synchroniseurs, lumière et nourriture jouent des rôles prépondérants, mais à des niveaux distincts du système circadien. La lumière ambiante détectée par les rétines (qui contiennent elles-mêmes une horloge circadienne) est le plus puissant synchroniseur de l'horloge principale des noyaux suprachiasmatiques (Golombek & Rosenstein, 2010) (voir Gronfier 2014, ce numéro de *Biologie-Aujourd'hui*). Les repas, en revanche, modulent la phase des horloges périphériques (Dibner *et al.*, 2010). De par leurs niveaux d'action spécifiques, des altérations de ces deux synchroniseurs vont impacter différemment l'organisation temporelle (figure 1). Néanmoins, les oscillations centrales et périphériques étant intimement liées au métabolisme, les situations de désynchronisation, qu'elles soient d'origine photique ou alimentaire, aboutiront *in fine* à des perturbations métaboliques (Delezie & Challet, 2011).

## Oscillations moléculaires

Les oscillations circadiennes chez les Mammifères sont générées par des boucles transcriptionnelles et traductionnelles d'auto-régulation, qui induisent l'expression rythmique de gènes d'horloge (Ko & Takahashi, 2006). La boucle de rétroaction positive est formée par les facteurs de transcription CLOCK et BMAL1 qui activent la transcription non seulement des gènes d'horloge *Period 1-2*, *Cryptochrome 1-2*, *Rev-Erba-β* et *Rora-β-γ*, mais aussi de gènes contrôlés par les horloges, c'est-à-dire de gènes-cibles qui véhiculent des signaux temporels hors des rouages de l'horloge proprement dite. À leur tour, les protéines PERIOD et CRYPTOCHROME forment une boucle de rétroaction négative car elles dimérisent et répriment dans le noyau l'activation transcriptionnelle de CLOCK-BMAL1. De leur côté, REV-ERB et ROR modulent de manière opposée la transcription de *Bmal1* et de *Clock*, définissant une boucle de renfort des oscillations moléculaires. Surviennent également des modifications post-traductionnelles des protéines d'horloge qui influent sur la vitesse des oscillations moléculaires.

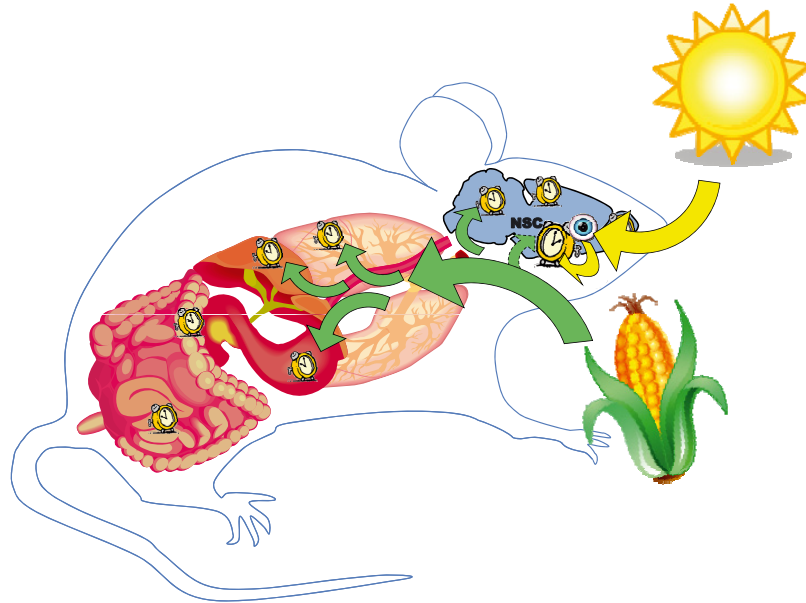
## Rythmicité journalière de la prise alimentaire

Le métabolisme énergétique est régulé par une balance relative entre des facteurs orexigènes, qui stimulent la sensation de faim et la recherche de nourriture, et des facteurs anorexigènes, qui à l'opposé favorisent la satiété. Parmi les substances orexigènes figurent une hormone synthétisée par l'estomac, la ghréline, et de nombreux neuropeptides hypothalamiques, comme le neuropeptide Y et l'orexine. Plusieurs hormones sont sécrétées à la suite de l'ingestion de nourriture, telles que l'insuline pancréatique et la leptine produite par le tissu adipeux, toutes les deux conduisant à une perte d'appétit due à la libération de neuropeptides anorexigènes, comme la mélanocortine. Cependant, cette alternance de faim et de satiété n'est pas continue sur 24 h, et elle ne survient pas non plus de manière aléatoire. Bien au contraire, elle est structurée dans le temps et se produit à certains moments bien définis du cycle journalier, par exemple, le jour ou la nuit, selon que l'espèce est diurne ou nocturne, respectivement (Bechtold & Loudon, 2013).

À l'échelle de 24 h, le système circadien contrôle l'organisation temporelle de l'alimentation et des autres grandes fonctions physiologiques, de telle sorte qu'elles soient actives en anticipation (par exemple, quête de nourriture et activation des fonctions digestives en prévision du repas) ou au moment le plus adéquat (par exemple, force musculaire plus élevée pendant la période d'activité). Le système circadien maintient également une ségrégation séquentielle sur 24 h de fonctions incompatibles, telles que manger et dormir. Ainsi, la fenêtre temporelle de recherche de nourriture puis d'ingestion correspond à la période d'éveil. Inversement, la période quotidienne de sommeil est également celle de jeûne, total chez l'humain et partiel chez les rongeurs (en raison de micro-repas pendant cette période).

## Les horloges périphériques peuvent être mises à l'heure par les repas

Après les travaux pionniers du laboratoire d'Ueli Schibler à Genève, l'heure des repas a été identifiée comme un puissant facteur synchroniseur des horloges dans les tissus périphériques. En effet, si des souris nocturnes maintenues en présence d'un cycle de lumière et d'obscurité ont un accès à la nourriture limité à la période d'éclaircissement, les oscillations des gènes d'horloge (utilisées comme marqueurs de phase, c'est-à-dire comme « aiguilles » des horloges moléculaires) sont déphasées. Au contraire, l'horloge principale des noyaux suprachiasmatiques reste en phase avec les signaux lumineux (Damiola *et al.*, 2000 ;



**Fig. 1.** Les noyaux suprachiasmatiques (NSC) contiennent l'horloge circadienne principale qui contrôle le cycle veille-sommeil et les rythmes hormonaux. L'horloge suprachiasmatique est comme un chef d'orchestre qui donne le tempo aux nombreuses horloges secondaires du cerveau et des organes périphériques. La lumière perçue par les rétines est le plus puissant synchroniseur de l'horloge suprachiasmatique (flèches jaunes). L'horaire des repas est un synchroniseur efficace des horloges périphériques (flèches vertes). Dans certaines conditions (voir texte), des signaux métaboliques modifient le fonctionnement de l'horloge suprachiasmatique (flèche verte pointillée).

Dibner *et al.*, 2010). L'heure des repas synchronise non seulement le foie, mais aussi de nombreux autres organes périphériques, comme le tractus digestif, le tissu adipeux et le muscle cardiaque (figure 1). Les caractéristiques des schémas d'alimentation sont à prendre en compte parce que la quantité de nourriture ingérée et l'intervalle de jeûne entre les repas influent sur le contrôle de la phase de l'oscillateur hépatique. La nature des signaux déclenchés par l'ingestion des aliments et susceptibles de synchroniser les oscillateurs périphériques n'est pas encore complètement identifiée. L'insuline, sécrétée par les cellules  $\beta$  du pancréas en réponse aux repas, pourrait jouer un rôle important à cet égard. Dans le foie par exemple, la sécrétion d'insuline induit une surexpression transitoire de l'expression du gène *Per2* et une diminution de la transcription de *Rev-erba* (Tahara & Shibata, 2013).

De plus, d'étroites interactions fonctionnelles, notamment transcriptionnelles, lient les oscillations moléculaires et le métabolisme intracellulaire, ce qui offre d'autres possibilités par lesquelles les facteurs nutritionnels peuvent impacter les horloges moléculaires des tissus périphériques. Par exemple, les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*, ou PPAR) sont des facteurs de transcription activés par une liaison avec des acides gras. Les PPAR forment des hétérodimères avec les récepteurs de l'acide rétinoïque

(RXR) pouvant se fixer sur des séquences promotrices *PPRE* (*PPAR Response Element*). Or, l'un des gènes-cibles dont la transcription est activée par ces hétérodimères PPAR-RXR est le gène d'horloge *Bmal1*. En retour, les hétérodimères circadiens CLOCK-BMAL1 interviennent dans le contrôle transcriptionnel de *Ppara*. Le PPAR $\gamma$  Co-activateur-1 (PGC-1 $\alpha$ ), quant à lui, est un co-activateur transcriptionnel qui régule l'expression de nombreux gènes du métabolisme, en interaction avec des facteurs de transcription métaboliques, tels que les PPAR, mais aussi avec les récepteurs nucléaires circadiens (c'est-à-dire, les ROR et REV-ERB). Par ailleurs, d'autres liens fonctionnels unissent métabolisme et oscillations moléculaires. Notamment, l'état redox des cellules module de nombreux processus biologiques, y compris la vitesse des oscillations des horloges moléculaires. De même, la sirtuine 1 (SIRT1), une déacétylase dépendant du NAD $^+$ , est un senseur énergétique qui participe à la régulation des oscillations circadiennes en interagissant avec les protéines d'horloge CLOCK et BMAL1. Comme dernier exemple, la protéine kinase activée par l'AMP (*5'-AMP-activated protein kinase*, ou AMPK) est un senseur énergétique intracellulaire, qui régule essentiellement les voies de signalisation métabolique, mais aussi certains facteurs circadiens, comme CRY1. Pour conclure cette liste loin d'être exhaustive, même si la part relative de

chacune reste incertaine, de nombreuses interactions moléculaires peuvent participer à l'effet synchroniseur de la prise alimentaire sur les horloges périphériques (Delezie & Challet, 2011; Dibner *et al.*, 2010).

Dans le cerveau également, l'heure des repas remet à l'heure de nombreuses structures, notamment dans l'hypothalamus métabolique, ainsi que dans l'amygdale et le cervelet. D'autres régions cérébrales, telles que les noyaux suprachiasmatiques déjà évoqués ci-dessus et l'hippocampe, sont beaucoup moins sensibles à l'effet synchroniseur de la prise alimentaire. Les horloges cérébrales remises à l'heure par la nourriture définissent un réseau circadien probablement impliqué dans les mécanismes d'anticipation de l'heure des repas (Mistlberger, 2011).

### L'horloge principale est perturbée par des facteurs métaboliques

Même si l'horloge suprachiasmatique n'est pas déphasée par l'horaire des repas lorsque les animaux sont exposés à un cycle de lumière et d'obscurité, des signaux nutritionnels sont néanmoins capables de modifier le fonctionnement de cette horloge. Pour commencer, lorsque le synchroniseur lumineux est absent, c'est-à-dire en obscurité ou en lumière permanentes, des repas journaliers à heures fixes peuvent entraîner l'horloge suprachiasmatique. De même, une nutrition parentérale ou une perfusion de glucose *in vivo* sont aussi susceptibles de déphaser l'horloge principale. En outre, même si le synchroniseur lumineux est présent, des conditions hypocaloriques (lorsque les animaux sont sous-alimentés) perturbent le rythme d'activité/repos, les animaux nocturnes devenant partiellement diurnes et, inversement. Ces changements de la phase d'activité surviennent indépendamment de l'heure des repas ou des schémas d'alimentation (repas journaliers uniques ou multiples) et sont en partie liés à des altérations de la synchronisation lumineuse. Par ailleurs, des conditions hypercaloriques (nourriture riche en gras, par exemple) perturbent également le fonctionnement de l'horloge suprachiasmatique en allongeant sa période endogène et en réduisant les déphasages induits par la lumière. Ces résultats suggèrent donc l'existence d'une modulation métabolique des oscillations de l'horloge principale (Challet, 2010).

Les mécanismes moléculaires sous-jacents restent à caractériser. Plusieurs voies de régulation intracellulaire sont possiblement mises en jeu, sur la base des résultats obtenus dans les tissus périphériques déjà évoqués précédemment. Il reste également à savoir quels sont les signaux métaboliques circulants (par exemple, des métabolites plasmatiques, tels que glucose et acides gras non-estérifiés et/ou des

hormones métaboliques, telles que leptine et ghréline) qui agissent sur l'horloge principale et si cette modulation métabolique résulte d'une action directe sur les cellules suprachiasmatiques ou indirecte, par exemple, *via* les structures de l'hypothalamus métabolique.

L'ensemble de ces résultats montre que le réseau circadien multi-oscillant est impliqué dans les variations quotidiennes du métabolisme et, réciproquement, l'horaire des repas et des facteurs métaboliques (rétro-)agissent sur les horloges moléculaires à différents niveaux du système circadien. Ces interactions réciproques expliquent en partie pourquoi, d'une part, les pathologies du métabolisme sont corrélées à des troubles circadiens et pourquoi, d'autre part, des perturbations circadiennes peuvent avoir des conséquences néfastes sur la santé métabolique, comme ce sera détaillé dans les deux paragraphes suivants.

### Les pathologies métaboliques sont associées à des perturbations circadiennes

Les animaux de laboratoire présentant une obésité ou un diabète, d'origine génétique, pharmacologique ou nutritionnelle, offrent des modèles de choix pour étudier l'impact des désordres métaboliques sur l'expression des rythmes circadiens.

À titre d'exemple, le rat Zucker est un modèle animal de syndrome métabolique génétique, causé par une mutation dans le gène codant pour le récepteur de la leptine, mutation qui conduit à une hyperphagie, une obésité morbide et un diabète de type 2. Une altération majeure de la prise alimentaire du rat Zucker est sa distribution journalière, caractérisée non seulement par une hyperphagie nocturne, mais aussi par une hyperphagie le matin et en fin d'après-midi (début et fin de période habituelle de repos chez le Rat). Cet apport énergétique important à des heures inhabituelles pour cette espèce a un impact négatif non négligeable sur la balance énergétique de ces animaux. En effet, si les rats Zucker ont un accès à la nourriture limité aux 12 h nocturnes, ils ingèrent la même quantité de calories que les rats Zucker nourris à volonté 24 h/24, mais ils grossissent moins que ces derniers (Mistlberger *et al.*, 1998). Un autre exemple illustrant l'importance de l'horaire des repas dans la balance énergétique est fourni par l'obésité nutritionnelle induite par un régime gras. Des souris alimentées avec un tel régime deviennent obèses, puis développent un diabète de type 2. La distribution journalière des repas est modifiée par le régime gras, avec notamment une prise alimentaire spontanée plus importante le matin et en fin d'après-midi. Fait notable, cette augmentation d'apport énergétique en période habituelle de repos survient dès la première semaine de régime

gras, avant une prise de masse significative (Kohsaka *et al.*, 2007). *A contrario*, si l'accès à la nourriture grasse est limité à la période nocturne chez la souris, les désordres métaboliques (prise de masse, accumulation de lipides dans le foie) sont limités, en tout cas retardés (Hatori *et al.*, 2012). Autrement dit, malgré le déséquilibre nutritionnel du régime gras, le fait de restreindre son apport à la période habituelle d'activité et de prise alimentaire réduit grandement son impact délétère sur la balance énergétique.

## Les perturbations circadiennes favorisent les facteurs de risques métaboliques

Plusieurs causes sont à l'origine de troubles circadiens chez les rongeurs. Elles peuvent être d'origine génétique, par invalidation ou mutation d'un ou de plusieurs gènes d'horloge. Elles peuvent aussi avoir une origine externe (environnementale), en raison de conditions synchronisatrices perturbées (cycle lumière-obscurité très irrégulier, repas à des horaires inhabituels).

Il existe de nombreuses lignées de souris dont les horloges ont été génétiquement modifiées. Fait remarquable dans le contexte de cet article, quel que soit le gène d'horloge invalidé ou muté, les souris porteuses de ces altérations génétiques circadiennes présentent quasi systématiquement des troubles métaboliques. Par exemple, les souris mutantes pour le gène *Clock* ont une adiposité augmentée, concomitante d'une hypoactivité et d'une hyperphagie (Turek *et al.*, 2005). Les souris invalidées pour les deux gènes *Cry* (*Cry1*<sup>-/-</sup>; *Cry2*<sup>-/-</sup>) souffrent d'hypertension précoce (Doi *et al.*, 2010). Les souris, dont le gène d'horloge *Bmal1* n'est pas exprimé spécifiquement dans le pancréas, développent un diabète de type 1 (Marcheva *et al.*, 2010). D'autres souris, dont le gène *Rev-erba* est invalidé, présentent une obésité et une hyperglycémie chronique, même avec un régime standard et en l'absence d'hyperphagie et d'hypoactivité (Delezie *et al.*, 2012).

La lumière ambiante étant le synchroniseur le plus efficace de l'horloge principale, il n'est pas surprenant que des changements de conditions d'éclairage affectent notablement l'organisation circadienne, et, éventuellement, le métabolisme énergétique. Des rats exposés à un changement bihebdomadaire du cycle lumière-obscurité (avance et retard de 10 h) présentent des altérations majeures du cycle activité/repos. De plus, ils grossissent plus que les rats témoins gardés en cycle régulier de lumière et d'obscurité (Tsai *et al.*, 2005). Une autre étude indique que des rats forcés à être actifs au cours de leur période habituelle de sommeil (de jour) présentent un rythme inversé des triglycérides et un gain de masse corporelle plus

important que celui des animaux témoins (Salgado-Delgado *et al.*, 2008).

L'heure du repas étant un synchroniseur influant la phase des horloges périphériques, des heures inhabituelles de repas peuvent induire un état de désynchronisation interne, l'horloge principale restant synchronisée par la lumière. Ainsi est-il cohérent de trouver des effets chronobiologiques marqués lorsque, indépendamment de la cause, l'apport alimentaire se produit à des heures inhabituelles par rapport au cycle normal d'activité-repos. Chez les rongeurs nocturnes, l'impact nutritionnel d'une alimentation équilibrée, mais ingérée de jour, est loin d'être négligeable et se traduit par plusieurs perturbations métaboliques, dont une baisse de la dépense énergétique et une prise de masse accrue (Bray *et al.*, 2013). Comme mentionné plus haut, lorsque la prise alimentaire spontanée des rats Zucker en fin d'après midi (fin de période de repos) est supprimée, cela améliore leur équilibre énergétique et limite leur gain de masse corporelle (Mistlberger *et al.*, 1998).

## Conclusion

Cette revue a illustré les relations étroites qui unissent rythmicité circadienne et métabolisme chez les rongeurs. Bien qu'il reste beaucoup de travail à faire pour confirmer ou affiner dans l'espèce humaine les conclusions tirées chez les rongeurs nocturnes, de plus en plus d'études épidémiologiques rapportent de manière concordante une augmentation de la prévalence des facteurs de risques métaboliques chez les travailleurs postés ainsi que dans d'autres conditions de désynchronisation circadienne. Par conséquent, il est pertinent d'un point de vue clinique de chercher à limiter ou à contrecarrer les troubles circadiens. Pour maintenir et/ou rétablir une organisation temporelle stable, des interventions diététiques prenant en compte l'horaire des repas et leur composition pourraient s'avérer efficaces (Tahara & Shibata, 2013).

## Références

- Bechtold D.A., Loudon A.S., Hypothalamic clocks and rhythms in feeding behaviour. *Trends Neurosci*, 2013, 36, 74–82.
- Bray M.S., Ratcliffe W.F., Grenett M.H., Brewer R.A., Gamble K.L., Young M.E., Quantitative analysis of light-phase restricted feeding reveals metabolic dyssynchrony in mice. *Int J Obes (Lond)*, 2013, 37, 843–852.
- Challet E., Interactions between light, mealtime and calorie restriction to control daily timing in mammals. *J Comp Physiol B*, 2010, 180, 631–644.

- Damiola F., Le Minh N., Preitner N., Kornmann B., Fleury-Olela F., Schibler U., Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev*, 2000, 14, 2950–2961.
- Delezie J., Challet E., Interactions between metabolism and circadian clocks : reciprocal disturbances. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, 1243, 30–46.
- Delezie J., Dumont S., Dardente H., Oudart H., Grechez-Cassiau A., Klosen P., Teboul M., Delaunay F., Pevet P., Challet, E., The nuclear receptor REV-ERB $\alpha$  is required for the daily balance of carbohydrate and lipid metabolism. *FASEB J*, 2012, 26, 3321–3335.
- Dibner C., Schibler U., Albrecht U., The mammalian circadian timing system : organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72, 517–549.
- Doi M., Takahashi Y., Komatsu R., Yamazaki F., Yamada H., Haraguchi S., Emoto N., Okuno Y., Tsujimoto G., Kanematsu A., Ogawa O., Todo T., Tsutsui K., van der Horst G.T., Okamura H., Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient Cry-null mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6. *Nat Med*, 2010, 16, 67–74.
- Golombek D.A., Rosenstein R.E., Physiology of circadian entrainment. *Physiol Rev*, 2010, 90, 1063–1102.
- Hatori M., Vollmers C., Zarrinpar A., DiTacchio L., Bushong E.A., Gill S., Leblanc M., Chaix A., Joens M., Fitzpatrick J.A., Ellisman M.H., Panda S., Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metab*, 2012, 15, 848–860.
- Ko C.H., Takahashi J.S., Molecular components of the mammalian circadian clock. *Hum Mol Genet*, 2006, 15, R271–277.
- Kohsaka A., Laposky A.D., Ramsey K.M., Estrada C., Joshu C., Kobayashi Y., Turek F.W., Bass J., High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell Metab*, 2007, 6, 414–421.
- Marcheva B., Ramsey K.M., Buhr E.D., Kobayashi Y., Su H., Ko C.H., Ivanova G., Omura C., Mo S., Vitaterna M.H., Lopez J.P., Philipson L.H., Bradfield C.A., Crosby S.D., JeBailey L., Wang X., Takahashi J.S., Bass J., Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature*, 2010, 466, 627–631.
- Mistlberger R.E., Neurobiology of food anticipatory circadian rhythms. *Physiol Behav*, 2011, 104, 535–545.
- Mistlberger R.E., Lukman H., Nadeau B.G., Circadian rhythms in the Zucker obese rat : assessment and intervention. *Appetite*, 1998, 30, 255–267.
- Salgado-Delgado R., Angeles-Castellanos M., Buijs M.R., Escobar C., Internal desynchronization in a model of night-work by forced activity in rats. *Neuroscience*, 2008, 154, 922–931.
- Tahara Y., Shibata S., Chronobiology and nutrition. *Neuroscience*, 2013, 253C, 78–88.
- Tsai L.L., Tsai Y.C., Hwang K., Huang Y.W., Tzeng J.E., Repeated light-dark shifts speed up body weight gain in male F344 rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, 289, E212–E217.
- Turek F.W., Joshu C., Kohsaka A., Lin E., Ivanova G., McDearmon E., Laposky A., Losee-Olson S., Easton A., Jensen D.R., Eckel R.H., Takahashi J.S., Bass J., Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science*, 2005, 308, 1043–1045.